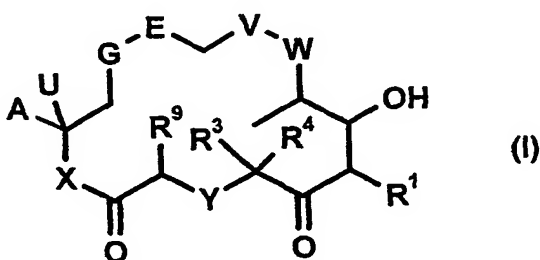


# Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin,

A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

BEST AVAILABLE COPY

U ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

- 5 G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

- 10 V-W eine Gruppe der Formel CH-CH oder C=C (cis oder trans) ist,

$R^1$  eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder eine  $C_3$ - $C_4$ -Cycloalkylgruppe ist,

- 15 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^2$  ist, wobei  $R^2$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

20

Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^{10}$  ist, wobei  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, ein Sauerstoffatom (N-Oxid), eine OH,  $NH_2$ , Alkyl- oder eine Heteroalkylgruppe (wie z. B. eine Alkyloxy-, Alkylamino- oder Dialkylamino-

- 25 gruppe) ist.

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

5

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

- 10 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,  
15 Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octylgruppe.

- Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder  
20 verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

25

- Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder  
30 Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Aus-

druck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkyl-  
5 amid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst  
10 bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der  
15 ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydrothio-  
20 phen-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazingruppe stehen.

Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen  
25 Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine  
30 aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder

4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-  
5 Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinolinyl-Gruppe.

10

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-  
15 und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl sowie "gegebenenfalls substituiert" beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>-Gruppen er-  
25 setzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

30

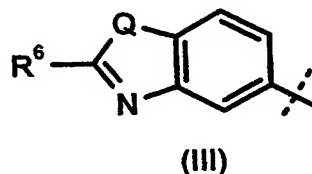
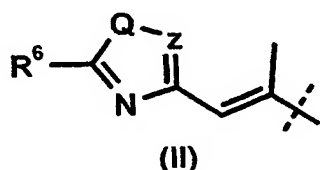
Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl

alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel  $-C(CH_3)=CHR^5$  oder  $-CH=CHR^5$  ist, wobei  $R^5$  ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

10

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



15

wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^7$  ist, wobei  $R^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und  $R^6$  eine Gruppe der Formel  $OR^8$  oder  $NHR^8$ , eine Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel  $CH_2OR^8$  oder  $CH_2NHR^8$ ) ist, wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

25

Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei  $R^6$  eine Gruppe der Formel  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  oder  $CH_2NH_2$  ist.

Weiter bevorzugt ist U ein Wasserstoffatom, eine  $CF_3$  oder  
5 eine Methylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

Weiter bevorzugt ist  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

10

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom ist.

Ausserdem ist  $R^1$  bevorzugt eine Methyl-, Ethyl- oder eine  
15 Propylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt sind  $R^3$  und  $R^4$  Methylgruppen.

Weiter bevorzugt ist  $R^9$  die Seitenkette einer natürlichen  
20 Aminosäure; insbesondere ein Wasserstoffatom.

Des weiteren bevorzugt ist Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NH, NOH oder NO.

25 Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure,  
30 p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Tri-fluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert

sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Ausser den bereits beschriebenen Krebserkrankungen sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei der Behandlung von weiteren Erkrankungen wie Autoimmunerkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Tumorerkrankungen und sonstigen Erkrankungen, die auf eine Störung des Zellwachstums zurückzuführen sind von grossem Interesse.



Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vor-  
5 liegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist  
10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen  
15 Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch  
20 Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, an-  
25 organischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen  
30 Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittel-

trägerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

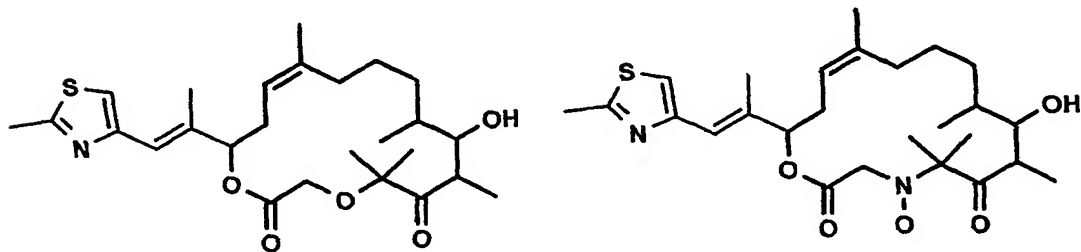
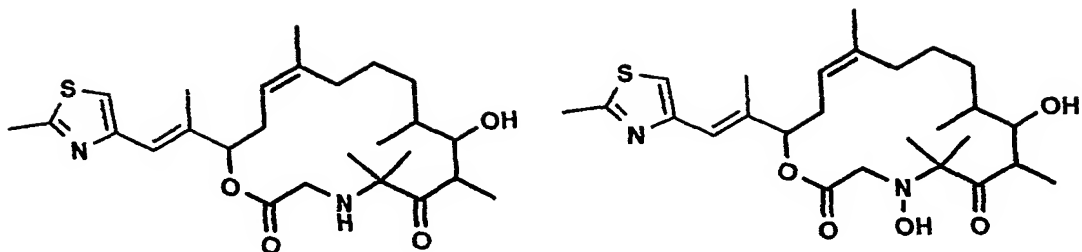
15

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

20 Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1 µg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, 25 wobei eine bevorzugte Dosis 10 µg bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

11

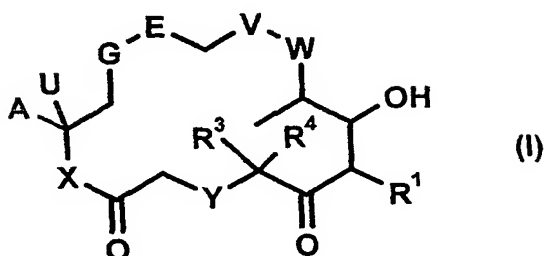
Beispiele



# Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5

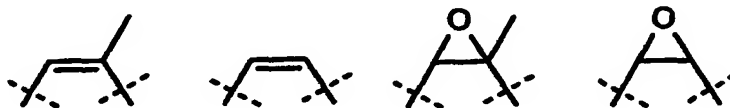


worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

15 U ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



20 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

V-W eine Gruppe der Formel CH-CH oder C=C (cis oder trans) ist,

25 R<sup>1</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Cycloalkylgruppe ist,

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^2$  ist, wobei  $R^2$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^{10}$  ist, wobei  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, ein Sauerstoffatom, eine OH,  $NH_2$ , Alkyl- oder eine Heteroalkylgruppe (wie z. B. eine Alkyloxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe) ist.

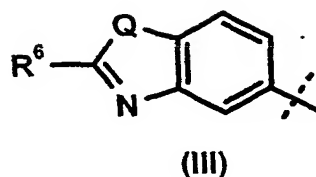
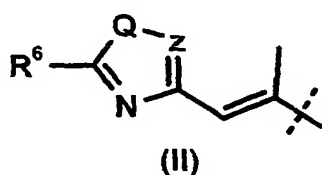
$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

$R^9$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe der Formel  $-C(CH_3)=CHR^5$  oder  $-CH=CHR^5$  ist, wobei  $R^5$  ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



5 worin

Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{NR}^7$  ist, wobei  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder  
 10 eine CH-Gruppe ist und  $\text{R}^6$  eine Gruppe der Formel  $\text{OR}^8$  oder  $\text{NHR}^8$ , eine Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei  $\text{R}^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist.

15

4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.
5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein  
 20 Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei  $\text{R}^6$  eine Gruppe der Formel  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  ist.
- 25 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei  $\text{R}^1$  eine Methylgruppe ist.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei  $R^3$  und  $R^4$  Methylgruppen sind.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei  
5 U ein Wasserstoffatom ist.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom ist.
- 10 12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NH, NOH oder NO ist.
- 15 13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.
- 20 14. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/010820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/02514 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 January 1999 (1999-01-21) claim 1	1-14
A	WO 93/10121 A (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (; CIBA-GEIGY AG) 27 May 1993 (1993-05-27) cited in the application claim 1	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2005

Date of mailing of the international search report

17/03/2005

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010820

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2	29-03-2001
			AU 7972098 A	08-02-1999
			BG 104068 A	29-09-2000
			BR 9810555 A	15-08-2000
			CA 2296012 A1	21-01-1999
			CN 1270589 A	18-10-2000
			EE 200000013 A	15-08-2000
			EP 1493738 A1	05-01-2005
			EP 1019389 A2	19-07-2000
			HU 0103111 A2	29-04-2002
			ID 23771 A	11-05-2000
			JP 2002512634 T	23-04-2002
			LT 99153 A ,B	25-08-2000
			LV 12569 A ,B	20-11-2000
			NO 20000076 A	07-01-2000
			NZ 501198 A	28-09-2001
			PL 338003 A1	25-09-2000
			RU 2213741 C2	10-10-2003
			SK 181799 A3	06-08-2001
			TR 200000065 T2	21-11-2000
			TW 562802 B	21-11-2003
			US 6605599 B1	12-08-2003
			WO 9902514 A2	21-01-1999
			US 2003220295 A1	27-11-2003
			ZA 9805938 A	10-01-2000
WO 9310121	A	27-05-1993	DE 4138042 A1	27-05-1993
			AU 2943792 A	15-06-1993
			WO 9310121 A1	27-05-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010820

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/02514 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Anspruch 1	1-14
A	WO 93/10121 A (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (; CIBA-GEIGY AG) 27. Mai 1993 (1993-05-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/03/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010820

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2 29-03-2001
			AU 7972098 A 08-02-1999
			BG 104068 A 29-09-2000
			BR 9810555 A 15-08-2000
			CA 2296012 A1 21-01-1999
			CN 1270589 A 18-10-2000
			EE 200000013 A 15-08-2000
			EP 1493738 A1 05-01-2005
			EP 1019389 A2 19-07-2000
			HU 0103111 A2 29-04-2002
			ID 23771 A 11-05-2000
			JP 2002512634 T 23-04-2002
			LT 99153 A ,B 25-08-2000
			LV 12569 A ,B 20-11-2000
			NO 20000076 A 07-01-2000
			NZ 501198 A 28-09-2001
			PL 338003 A1 25-09-2000
			RU 2213741 C2 10-10-2003
			SK 181799 A3 06-08-2001
			TR 200000065 T2 21-11-2000
			TW 562802 B 21-11-2003
			US 6605599 B1 12-08-2003
			WO 9902514 A2 21-01-1999
			US 2003220295 A1 27-11-2003
			ZA 9805938 A 10-01-2000
WO 9310121	A	27-05-1993	DE 4138042 A1 27-05-1993
			AU 2943792 A 15-06-1993
			WO 9310121 A1 27-05-1993

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**